



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



Internationale Klassifikation: C 07 d 51/42
C 07 d 57/00

Gesuchsnummer: 15715/67
Anmeldungsdatum: 9. November 1967, 19 Uhr
Priorität: Deutschland, 9. November 1966
(D 51494 IVd/12p)
Patent erteilt: 15. Juli 1970
Patentschrift veröffentlicht: 31. August 1970

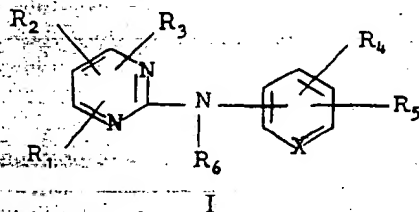
HAUPTPATENT

Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler, Frankfurt a.M. (Deutschland)

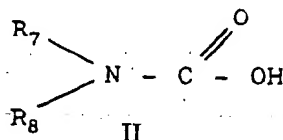
Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Aminopyrimidine

Dr. Walter v. Bebenburg und Dr. Kurt Thiele, Frankfurt a.M. (Deutschland), sind als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer therapeutisch wertvoller Verbindungen der allgemeinen Formel



und deren Salze, wobei einer oder mehrere der Reste R_1 , R_2 , R_3 Aminogruppen bedeuten, die acyliert oder durch Alkylreste alkyliert sein können und diejenigen der Reste R_4 , R_5 , R_6 die keine solche Aminogruppe darstellen, Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl, Alkylcarbamoyl, Carboxyamino, gegebenenfalls substituierter Phenylamino, Acylthio oder Acyloxy bedeuten, R_6 ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest und X ein Stickstoffatom oder die CH-Gruppe darstellt und wobei die Acylreste sich von der Kohlensäure, von aliphatischen Kohlensäuremonoestern, von gegebenenfalls substituierten Benzoesäuren oder von gesättigten bzw. ungesättigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren mit 1-6 Kohlenstoffatomen, von der Carbaminsäure oder von substituierten Carbaminsäuren der allgemeinen Formel



worin R_7 und R_8 gleiche oder verschiedene Alkylreste sind, die auch miteinander zu einem gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring geschlossen sein können, ableiten.

Unter den Substituenten, die Alkylgruppen sind oder solche enthalten, werden jene bevorzugt, die 1-6 Kohlenstoffatome aufweisen.

Die obengenannten Benzoesäuren und Phenylamino-gruppen können einfach oder mehrfach substituiert sein, und zwar durch Halogenatome, Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy-, Mercapto-, Alkylthio-, Acylthio-, Amino-, Alkylamino-, Acylamino-, Cyan-, Carboxy-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Carboxyamino-, Carbalkoxy- und Nitrogruppen. Auch bei diesen Substituenten gilt hinsichtlich der Acylgruppierungen und Alkylgruppen die oben angeführte Einschränkung bzw. Bevorzugung.

Die neuen Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie zeichnen sich besonders durch eine starke antiphlogistische Wirkung aus.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen kann dadurch erfolgen, dass man in einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, in der eine oder mehrere der Reste R_1 , R_3 Nitrogruppen bedeuten, mindestens eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert und gegebenenfalls anschliessend in den erhaltenen Verbindungen gleichzeitig oder nacheinander eine oder mehrere Aminogruppen acyliert und/oder gegebenenfalls so entstandene oder andere funktionelle Substituenten nach bekannten Methoden durch Alkylierung, Acylierung, Verseifung oder durch Reaktion mit Ammoniak bzw. einem Amin weiter umsetzt.

Die so erhaltenen Basen können in ihre Salze übergeführt werden. Die Basen, die optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können mit einer optisch aktiven Säure umgesetzt und durch fraktioniertes Ausfällen oder Auskristallisieren in die optisch aktiven Isomere zerlegt werden. Man kann aber auch als Ausgangsstoffe die optisch aktiven Isomeren einsetzen.

Für die Reduktion hat sich als besonders geeignet die katalytische Hydrierung erwiesen. Als Katalysatoren kommen z.B. in Frage: Raney-Nickel, Edelmetalle, wie

Palladium und Platin sowie Verbindungen davon, mit und ohne Träger, wie beispielsweise Bariumsulfat, Calciumsulfat, Aktivkohle usw. Es empfiehlt sich, die Hydrierung der Nitrogruppe bei Temperaturen zwischen 20° und 100°C und einem Druck von ungefähr 5-50 atü in einem Lösungsmittel, beispielsweise Alkoholen, Dioxan, Tetrahydrofuran usw. vorzunehmen. Für die anschließende Isolierung der reduzierten Verbindungen kann es in manchen Fällen von Vorteil sein, wenn zu Beginn dem zu hydrierenden Gemisch Trockenmittel, wie wasserfreies Natrium, oder Magnesiumsulfat zugesetzt werden.

Die Reduktion kann aber auch mit naszierendem Wasserstoff, beispielsweise Zink/Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/Salzsäure oder mit Salzen des Schwefelwasserstoffes in Alkohol/Wasser bei etwa 70 bis etwa 120°C oder mit aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Äther bei 20 bis 40°C, oder mit Zinn(II)-Chlorid/Salzsäure durchgeführt werden.

Die anschließende Acylierung der Aminogruppen kann nach den bekannten Methoden mit den entsprechenden Säurechloriden, Säureanhydriden oder auch den entsprechenden Estern durchgeführt werden.

Soll dabei die den Rest R_6 tragende Aminogruppe nicht acyliert werden, so verwendet man Säurehalogenide oder Säureanhydride bei Temperaturen unterhalb 100°C, vorzugsweise bei 20-50°C.

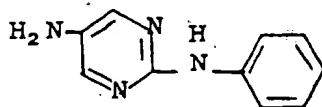
Bei dem Vorhandensein von mehreren Aminogruppen der obenerwähnten Art ist eine partielle Acylierung möglich, indem man nur die für eine Aminogruppe ausreichende Menge Acylhalogenid verwendet, wobei die nicht acylierte Aminogruppe in das Hydrochlorid übergeführt wird.

Die Acylierung des Aminostickstoffs, der durch den Rest R_6 substituiert sein kann, welche ebenfalls vorzugsweise nach der Hydrierung erfolgen soll, kann ebenfalls mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden durchgeführt werden, wobei hier jedoch Temperaturen oberhalb 100°, vorzugsweise zwischen 100 und 200°, eingehalten werden. Hierbei werden längere Reaktionszeiten benötigt.

Oft kann für die Acylierung direkt die vom Katalysator befreite Hydrierlösung eingesetzt werden. Wenn das freie Amin sauerstoffempfindlich ist, arbeitet man zweckmässig in einer Stickstoffatmosphäre.

Beispiel 1

2-Phenylamino-5-amino-pyrimidin



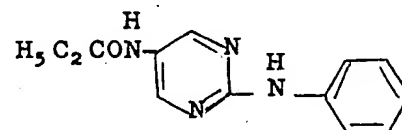
83 g 2-Phenylamino-5-nitropyrimidin werden in Äthanol unter Umsatz von 10 g Palladium Aktivkohle (10%) bei Normaldruck hydriert. Dann wird das Filtrat auf 300 ml eindampft; das Amin kristallisiert beim Kühlen aus.

F. 137°C. Ausbeute 49 g.

Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge werden weitere 15 g weniger reine Substanz erhalten.

Beispiel 2

2-Phenylamino-5-propionylamino-pyrimidin

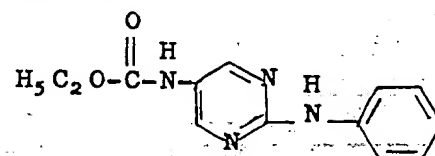


30 g 2-Phenylamino-5-amino-pyrimidin in 200 ml Dioxan versetzt man unter Rühren und Kühlen mit 16 ml Propionylchlorid. Nach 1 Stunde wird langsam Wasser zugesetzt, bis sich der zuerst gebildete gelbe Niederschlag löst, dann verdünnte wässrige Ammoniak-Lösung bis zur beginnenden Kristallisation. Nach Kühlen auf 0°C wird abgesaugt und die Substanz aus Benzol/Benzin umkristallisiert.

F. 188°C. Ausbeute 25 g.

Beispiel 3

2-Phenylamino-5-carbäthoxyamino-pyrimidin

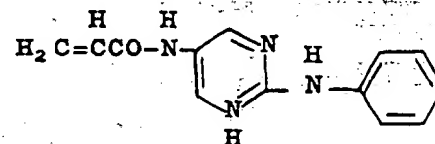


Es wird analog wie in Beispiel 2 unter Verwendung von Chlorameisensäureäthylester verfahren. Die Substanz wird aus Benzol/Benzin umkristallisiert.

F. 177 - 81°C. Ausbeute 8 g (aus 9,5 Amin).

Beispiel 4

2-Phenylamino-5-acryloylamino-pyrimidin

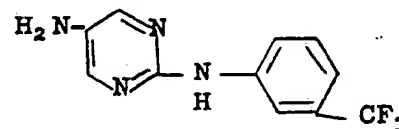


Es wird analog verfahren, wie in Beispiel 2, wobei als Säurechlorid Acrylsäurechlorid eingesetzt wird. Die Substanz fällt sofort analysenrein an.

F. 200 - 3°C. Ausbeute 13 g (aus 13 g Amin).

Beispiel 5

2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-5-amino-pyrimidin



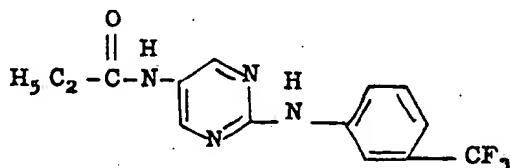
95 g 2-m-Trifluormethylphenyl-5-nitropyrimidin werden analog Beispiel 1 hydriert und die Base entsprechend isoliert.

F. 118°C. Ausbeute 30 g.

Aus der äthanolischen Lösung kristallisiert nach Zusatz von isopropanolischer HCl-Lösung das Hydrochlorid, F. 190°C.

Beispiel 6

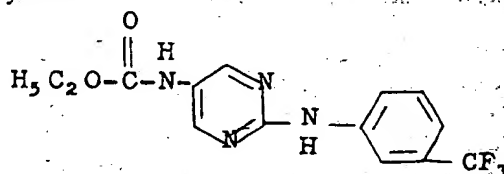
2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-5-propionylamino-pyrimidin



Die Verbindung wird analog Beispiel 2 unter Verwendung von 12 g 2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-5-amino-pyrimidin hergestellt und gereinigt.
F. 238°C. Ausbeute 8 g.

Beispiel 7

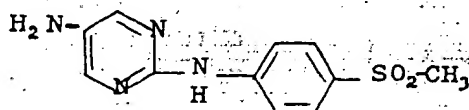
2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-5-carbäthoxyamino-pyrimidin



Es wird analog Beispiel 3 verfahren. Aus 11 g 2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-5-amino-pyrimidin werden 6 g Carbäthoxyamino-Verbindung erhalten.
F. 225 - 7°C.

Beispiel 8

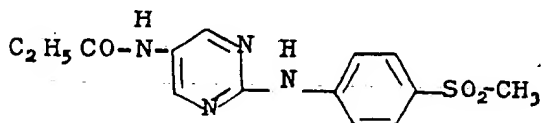
2-(p-Methylsulfonyl-phenylamino)-5-amino-pyrimidin



10 g 2-(p-Methylsulfonyl-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin werden in 350 ml Dioxan unter Zusatz von 5 g Palladium-Aktivkohle (10%) bei Normaldruck hydriert. Aus der hydrierten Lösung kristallisiert das Hydrochlorid nach Zusatz von isopropanolischer HCl-Lösung und etwas Äther und wird aus Methanol umkristallisiert.
F. 203 - 4°C. Ausbeute 6 g.

Beispiel 9

2-(p-Methylsulfonyl-phenylamino)-5-propionylamino-pyrimidin



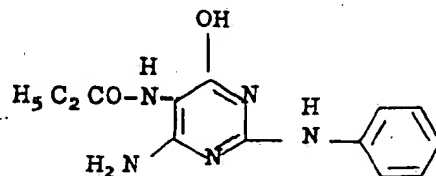
Die Hydrierlösung aus Beispiel 8 wird unter Rühren mit 10 ml Propionylchlorid versetzt. Nach mehrstündigem Stehen werden die angefallenen Kristalle abgesaugt, in Methanol gelöst und die Lösung mit wässrigem Am-

moniak bis zur Trübung versetzt. Die auskristallisierte Substanz wird aus Dimethylformamid und Wasser umkristallisiert.

F. 268 - 70°C. Ausbeute 4 g.

Beispiel 10

2-Phenylamino-4-amino-5-propionylamino-6-hydroxypyrimidin

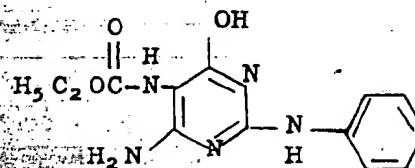


15 g 2-Phenylamino-4,5-diamino-6-hydroxypyrimidin in 100 ml Dioxan werden unter Rühren mit 9.2 g Propionylchlorid versetzt. Nach 30 Min. fügt man 200 ml Äther hinzu. Es wird gekühlt und von dem abgeschiedenen Öl abdekantiert. Dieses wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Pottasche gesättigt. Die abgeschiedenen Kristalle werden noch einmal aus wenig Wasser umkristallisiert.

F. 133 - 40°C. Ausbeute 8 g.

Beispiel 11

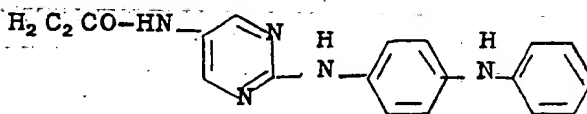
2-Phenylamino-4-amino-5-carbäthoxyamino-6-hydroxypyrimidin



Es wird analog Beispiel 10 unter Verwendung von Chlorameisensäureäthylester verfahren. Aus 15 g Ausgangsverbindung erhält man 6 g Reaktionsprodukt.
F. 150 - 5°C.

Beispiel 12

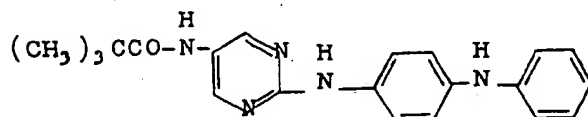
2-(p-Phenylamino-phenylamino)-5-propionylamino-pyrimidin



20 g 2-(p-Phenylamino-phenylamino)-5-nitro-pyrimidin werden in 400 ml Dioxan mit 5 g Palladium-Aktivkohle (10%) bei Normaldruck hydriert. Die Lösung wird filtriert und unter Rühren mit 10 ml Propionylchlorid versetzt. Die Mischung wird mit wässrigem NH3 versetzt, wobei das zunächst abgeschiedene Salz in Lösung geht. Bei weiterer Zugabe von Wasser kristallisiert die Base des Reaktionsproduktes. Sie wird aus Methanol umkristallisiert.

Beispiel 13

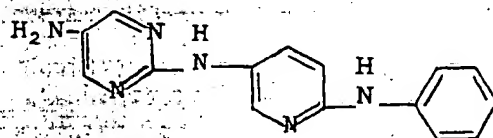
2-(p-Phenylamino-phenylamino)-5-pivaloylamino-pyrimidin



Es wird analog Beispiel 12 unter Verwendung von Pivaloylchlorid verfahren.
F. 202 - 4°C. Ausbeute 8 g.

Beispiel 14

2-[2-Phenylamino-pyridyl-(5-amino)]-5-amino-pyrimidin



19,5 g 2-[2-Phenylamino-pyridyl-(5-amino)]-5-nitro-pyrimidin werden in 500 ml Dioxan unter Zusatz von 2 g Palladium-Aktivkohle bei Normaldruck hydriert. Aus der filtrierten Lösung fällt beim Ansäuern mit isopropanolischer HCl-Lösung das Hydrochlorid des Reaktionsproduktes aus. Es wird aus wenig Wasser umkristallisiert.

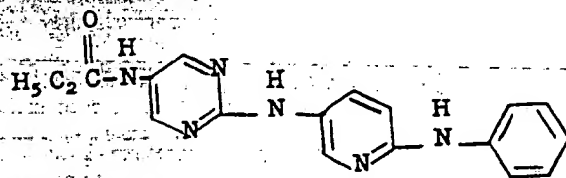
F. 210°C. Ausbeute 15 g.

Aus der wässrigen Lösung scheidet sich bei Zusatz von Ammoniak die Base ab.

F. 180 - 7°C.

Beispiel 15

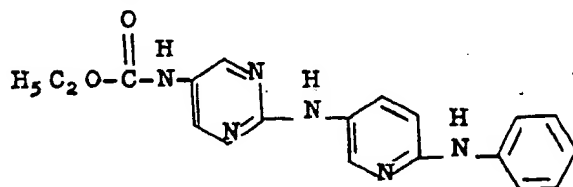
2-[2-Phenylaminopyridyl-(5-amino)]-5-propionylamino-pyrimidin



Der Hydrierlösung aus Beispiel 14 werden unter Rühren 6 g Propionsäurechlorid zugefügt. Nach 90 Min. wird abgesaugt, aus Wasser unter Zusatz von etwas Ammoniak umkristallisiert.
F. 208 - 9°C. Ausbeute 15 g.

Beispiel 16

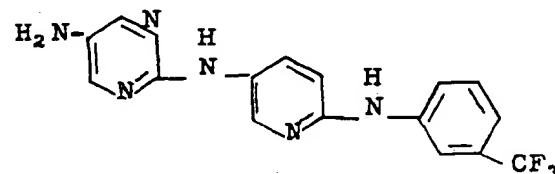
2-[2-Phenylamino-pyridyl-(5-amino)]-5-carbäthoxy-amino-pyrimidin



Die Verbindung wird analog Beispiel 15 unter Verwendung von Chlorameisensäureäthylester dargestellt und gereinigt.
F. 206 - 8°C. Ausbeute 13 g.

Beispiel 17

2-[2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-pyridyl-(5-amino)]-5-amino-pyrimidin

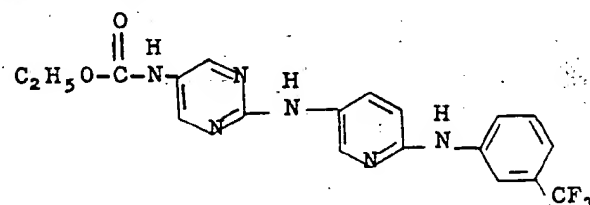


Die Verbindung wird analog Beispiel 14 erhalten und gereinigt.

Base: F. 195 - 7°C. Ausbeute 60% d.Th.

Beispiel 18

2-[2-(m-Trifluormethyl-phenylamino)-pyridyl-(5-amino)]-5-carbäthoxyamino-pyrimidin

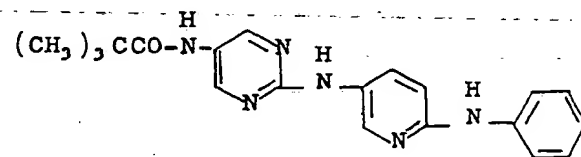


Die Verbindung wird analog Beispiel 16 dargestellt und gereinigt.

F. 210 - 2°C. Ausbeute 76% d.Th.

Beispiel 19

2-[2-Phenylamino-pyridyl-(5-amino)]-5-pivaloylamino-pyrimidin

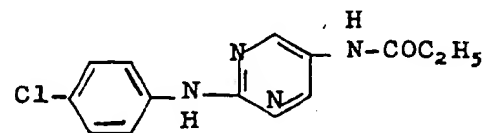


Die Verbindung wird analog Beispiel 15 unter Verwendung von Pivalinsäurechlorid dargestellt und gereinigt.

F. 199 - 200°C. Ausbeute 81% d.Th.

Beispiel 20

2-(p-Chlor-phenylamino)-5-propionylamino-pyrimidin

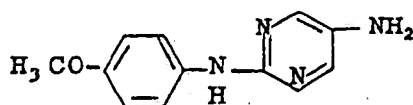


20 g 2-(p-Chlor-phenylamino)-5-nitropyrimidin werden wie in Beispiel 1 hydriert und die Hydrierlösung direkt mit 10 ml Propionylchlorid umgesetzt. Nach 2-stündigem Stehen wurde auf 100 ml konzentriert, mit wässrigem Ammoniak alkalisiert und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Beim Reiben kristallisiert die Verbindung, die noch einmal aus Methanol-Wasser umkristallisiert wird.

F. 233 - 37°C. Ausbeute 5 g.

Beispiel 21

2-(p-Methoxy-phenylamino)-5-amino-pyrimidin

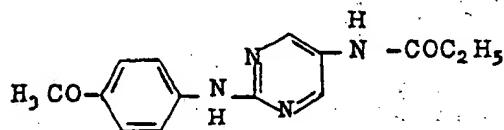


2-p-Methoxyphenylamino-5-nitropyrimidin wird wie in Beispiel 1 hydriert. Die Hydrierlösung wird i.V. auf ein Drittel eingengt, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Benzin bis zur Trübung versetzt. Das Amin kristallisiert rein aus.

F. 105 - 110°C. Ausbeute 65% d.Th.

Beispiel 22

2-(p-Methoxy-phenylamino)-5-propionylamino-pyrimidin

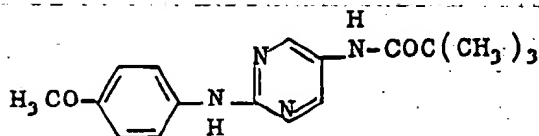


Diese Verbindung wird analog Beispiel 2 hergestellt und gereinigt.

F. 203 - 6°C, Ausbeute 80% d.Th.

Beispiel 23

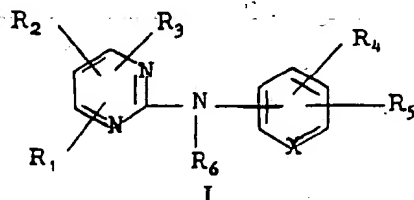
2-(p-Methoxy-phenylamino)-5-pivaloylamino-pyrimidin



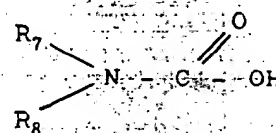
Es wird analog Beispiel 2 verfahren und gereinigt.
F. 206 - 7°C. 91% d.Th.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel



und deren Salze, wobei einer oder mehrere der Reste R_1 - R_5 Aminogruppen bedeuten, die acyliert oder durch Alkylreste alkyliert sein können und diejenigen der Reste R_1 - R_5 , die keine solche Aminogruppe darstellen, Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Cyano, Mercapto, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Hydroxy, Alkoxy, Nitro, Carbonyl, Carbalkoxy, Carbamoyl, Alkylcarbamoyl, Carbonylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenylamino, Acylthio oder Acyloxy bedeuten, R_6 ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest und X ein Stickstoffatom oder die CH-Gruppe darstellt und wobei die Acylreste sich von der Kohlensäure, von aliphatischen Kohlensäuremonoestern, von gegebenenfalls substituierten Benzoesäuren oder von gesättigten bzw. ungesättigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, von der Carbaminsäure oder von substituierten Carbaminsäuren der allgemeinen Formel



II

worin R_7 und R_8 gleiche oder verschiedene Alkylreste sind, die auch miteinander zu einem gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden 5-, 6- oder 7gliedrigen Ring geschlossen sein können, ableiten, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, in der eine oder mehrere der Reste R_1 - R_5 Nitrogruppen bedeuten, mindestens eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Racemate mit einer optisch aktiven Säure umsetzt und aus solchen Salzen durch fraktioniertes Ausfällen oder Kristallisieren die optisch aktiven Isomere gewinnt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man die durch Reduktion erhaltenen Aminogruppen mit Acylierungsmitteln in ihre Acylierungsderivate umsetzt.

Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt
vormals Roessler

Vertreter: Dr. Schoenberg, Basel

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.